



網羅的遺伝子プロファイルに基づく卵巣癌化学療法剤の選択と分子標的治療剤の検索

著者	八重樫 伸生
URL	http://hdl.handle.net/10097/41287



網羅的遺伝子プロファイルに基づく卵巣癌化学療法剤の
選択と分子標的治療剤の検索

課題番号 : 13671690

平成 13～14 年度科学研究費補助金 基盤研究(C)(2) 研究成果報告書

平成 15 年 5 月

研究代表者 : 八重樫 伸生
(東北大学大学院医学系研究科 教授)

研究組織

研究代表者：八重樫 伸生 （東北大学大学院医学系研究科教授）

交付決定額（配分額） （金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合 計
平成 13 年度	1,500	0	1,500
平成 14 年度	300	0	300
総 計	1,800	0	1,800

研究発表

(1)学会誌等

Expression of 5alpha-reductases in human epithelial ovarian cancer: its correlation with androgen receptor status. Akahira J, Suzuki T, Ito K, Darnel AD, Moriya T, Yaegashi N, Okamura K, Sasano H. Japanese Journal of Cancer Research 2001,92:926-932.

The current status of gynecological laparoscopic surgery in educational facilities in Japan. Murakami T, Terada Y, Sugawara J, Yaegashi N, Okamura K. Tohoku Journal of Experimental Medicine 2001, 193:175-180

Expression of androgen receptor and 5a-reductases in the human normal endometrium and its disorders. Ito K, Suzuki T, Akahira J, Moriya T, Kaneko C, Utsunomiya H, Yaegashi N, Okamura K, Sasano H. International Journal of Cancer 2002, 99: 652-657.

Differential expression of progesteron receptor isoforms A and B in the normal ovary, and in benign, borderline, and malignant ovarian tumors.

Akahira J, Suzuki T, Ito K, Kaneko C, Darnel AD, Moriya T, Okamura K, Yaegashi N, Sasano H.

Japanese Journal of Cancer Research 2002 ,93: 807-815.

Erythropoietin and erythropoietin receptor expresiion in human endometrium throughout the menstrual cyst.

Yokomizo R, Matsuzaki S, Uehara S, Murakami T, Yaegashi N, Okamura K.
Molecular Human Reproduction 2002, 8: 441-446.

(2)口頭発表

今野良、吉永浩介、八重樫伸生

cDNA chip を用いた卵巣癌遺伝子発現プロファイリング解析に基づく
分子標的の探索

第60回 日本癌学会総会 2001年9月27日

はじめに

卵巣癌は初発の場合にその70%以上で抗癌剤感受性であるが、多くは再発し次第に抗癌剤に対して薬剤耐性を獲得し、最終的に患者を死に至らしめる。したがって薬剤耐性のメカニズムを解明することが研究の目的であるが、遺伝子一つ一つの発現を逐一解析するのみでは耐性獲得の全体像をつかむことは到底できない。そこで卵巣癌組織および卵巣癌細胞株の遺伝子発現プロファイリングを網羅的に解析して、発がん過程に寄与している可能性のある遺伝子群を検索した。

研究成果

方法

手術後に凍結保存した卵巣がん組織 33 例および正常卵巣組織 7 例を解析の対象とした。組織型の内訳は漿液性腺がん 4 例、類内膜性腺がん 4 例、明細胞腺がん 8 例であった。凍結保存組織から mRNA を抽出し、逆転写酵素によって cDNA を合成した後、さらに cDNA を鋳型として標識された cRNA を合成して用いた。マイクロアレイは Affymetrix 社の GeneChip (HuGene FL)を用い各組織について約 6,000 遺伝子の発現を調べた。遺伝子発現の解析には Affymetrix 社の software (Affymetrix Microarray Suitever.4.0) を用い、階層的 clustering には Eisen らの開発した cluster と tree view の program を用いた。正常組織と比較して、卵巣がんの 4 つの組織型に共通して発現が低下していた遺伝子、発現が増加していた遺伝子をピックアップした。

結果および考察

正常卵巣組織での遺伝子発現量(average difference)を基準として、各がん症例組織での発現パターン clustering で比較したところ、正常組織とがん組織ではそれらの遺伝子発現プロファイルは明らかに区別された。しかし、卵巣がんの 4 つの各組織型別には分類することができなかった。

次に統計学的に各組織で共通して発現が増加している遺伝子と発現が低下している遺伝子を拾い上げた。その結果、がん組織で遺伝子が増加した遺伝子が 97、発現が低下した遺伝子が 227 同定された。それらを他のグループから報告されているマイクロアレイの結果と比較したところ、がん組織で発現増加がみ

られた遺伝子の中で Ono らの報告でも記載されている遺伝子が 5 遺伝子、Wang らの報告でも記載されている遺伝子が 6 遺伝子存在した。また、がん組織で発現の低下がみられた遺伝子は Ono らの報告で記載されている遺伝子が 5 遺伝子、Wang らの報告にも記載されている遺伝子が 8 遺伝子存在していた。

正常組織と比較して、卵巣がんの 4 つの組織型に共通して発現が低下していた遺伝子と、逆に発現が増加していた遺伝子をピックアップした。まず、正常卵巣組織での遺伝子発現量を基準として、各がん症例組織での発現パターンで比較したところ、正常組織とがん組織ではそれらの遺伝子発現プロファイルは明らかに区別された。これらの遺伝子のなかで、抗がん剤の標的分子として興味深い遺伝子として cytokeratin18, Aml-1=Evil, HER3, keratin19, ear-2, β tubulin, GST π , c-erb-B2, nm23,(がん組織で発現が亢進), BRCA2, p57, IGFBP5,6, Brush-1, TGF β 1BP(がん組織で発現が減退)などがあげられる。特に、 β tubulin はすべての組織型において発現が増加しており、卵巣がん治療の分子標的としてタキサン系薬剤がよく選択される根拠として妥当であることを示している。

次に、ヒト卵巣癌細胞株におけるプラチナおよびタキサンの薬剤耐性に関連する遺伝子発現を包括的に解析して、感受性および耐性を規定する遺伝子群を抽出した。ヒト卵巣癌細胞株 (KF28) およびそのシスプラチン耐性株 (KFr13), タキソール耐性株 (KF28TX, KFr13TX) の遺伝子発現をしたところ、シスプラチン耐性株では glutathione を介する解毒系の亢進, glycolysis/ glycogenesis など糖利用の促進, transketolase の亢進, ポリアミンの合成律速酵素の亢進が見られた。一方タキソール耐性株では, MDR や semaphorinE などの多剤耐性遺伝子の発現が亢進していた。

おわりに

今回の研究で同定された各遺伝子の機能と治療成績との比較により、新たな分子標的の同定や薬剤耐性のメカニズムが解明されることが期待される。

本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録しておりません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。